

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 40688 PHARMA ✓	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/14432 ✓	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18.12.2003 ✓	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18.12.2002 ✓
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D207/12		
Anmelder PHARMACON FORSCHUNG UND BERATUNG G.M.B.H. ✓		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 6 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  07.07.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  07.03.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Bevollmächtigter Bediensteter  Hoepfner, W Tel. +49 30 25901-337 

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/14432****I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-19 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-12 eingegangen am 23.02.2005 mit Schreiben vom 21.02.2005 ✓

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist:

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/14432**

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.☒ Ansprüche Nr. 1-4,6 (hinsichtlich Neuheit und erfinderischer Tätigkeit)

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-4,6 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**1. Feststellung  
Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-12

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche 1-12

Nein: Ansprüche

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 1-12

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/14432

**Zu Punkt III****Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Die geltenden Patentansprüche 1-4 und 6 beziehen sich auf ein Verfahren, jeweils charakterisiert durch ein erstrebenswertes Merkmal, nämlich die Verwendung eines "geeigneten Lösungsmittels". Die Patentansprüche umfassen daher alle denkbaren Verfahren, die dieses Verfahrensmerkmal aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Artikel 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert (vgl. Seite 5, Zeilen 28-32; Seite 6, Zeilen 14-28). Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Masse, dass eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erschien. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Artikel 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Verfahren über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren, nämlich die "Auffindung eines geeigneten Lösungsmittels". Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, dass er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich machte.

Die Internationale Prüfungsbehörde schließt sich daher den Einwänden aus dem Internationalen Recherchebericht vollinhaltlich an und erstellt ein Gutachten über Neuheit und erfinderische Tätigkeit des Gegenstands dieser Ansprüche lediglich auf der Basis der oben angeführten Abschnitte der Beschreibung und der in den Ansprüchen 5, 7 und 10 genannten konkreten Ausführungsformen (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Zu Punkt V****Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

- D1: WO 98/21183 A (NOE CHRISTIAN R ; WAELBROECK MAGALI (BE); LAMBRECHT GUENTER (DE); CZEC) 22. Mai 1998 (1998-05-22)
- D2: WANG, Z. ET AL.: "USE OF CYCLODEXTRINS AS CHIRAL SELECTOR FOR THE CHIRAL SEPARATION OF ANTICHOLINERGIC DRUGS SUCH AS ANISODAMINE AND GLYCOPYRROLONIUM IN CAPILLARY ZONE ELECTROPHORESIS" JOURNAL OF HIGH RESOLUTION CHROMATOGRAPHY., Bd. 19, 1. Dezember 1996 (1996-12-01), Seiten 697-699, XP002055747 DE WILEY VCH, WEINHEIM.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/14432

Das Dokument D1 hat ein Verfahren zur Herstellung von Glycopyrronium bzw. entsprechender Analogverbindungen mit nachfolgender Racemattrennung zum Gegenstand, wobei sich die Racemattrennung vom gegenwärtigen Verfahren dadurch unterscheidet, dass das Racemat vor der fraktionierten Kristallisation mit optisch aktiver Weinsäure umgesetzt wird (vgl. Seite 1, Formel (I); Seite 2, letztes Drittel; Seite 3, Zeilen 1 und 2; Seite 5, Absatz 2; Seite 10, Absatz 2; Beispiele 1, 3).

Das Dokument D2 hat ein auf Elektrophorese basierendes Verfahren zur Trennung von racemischem Glycopyrronium zum Gegenstand. D2 schweigt jedoch zur absoluten Konfiguration der erhaltenen Produkte (vgl. Seite 697, linke Spalte, Absatz 2; Seite 697, rechte Spalte, Absatz 2; Seite 699, Abbildung 4).

Da keines dieser Dokumente eine Racemattrennung durch direkte Umkristallisation mit Ethylacetat oder tert-Butylmethylether zum Gegenstand hat, kann Neuheit anerkannt werden für den Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 1 und der abhängigen Ansprüche 2-12 im Sinne der unter Punkt III gemachten Ausführungen.

**Erfinderische Tätigkeit**

Da der technische Effekt (Verfahrensvereinfachung) sich in diesem Falle direkt aus der Aufgabenstellung ergibt, kann die objektive Aufgabe gleich der subjektiven Aufgabe gesehen werden, nämlich in der Bereitstellung eines vereinfachten Verfahrens zur Herstellung von enantiomerenreinem 3R, 2'R Glycopyrronium, welches sich als Spasmolytikum eignet.

Das Dokument D1 wird als nächster Stand der Technik angesehen, da es eine ähnliche Aufgabe löst.

Das Unterscheidungsmerkmal gegenüber D1, nämlich der Verzicht auf die Verwendung von optisch aktiver Weinsäure ist gleichzeitig auch die Lösung der objektiven Aufgabe.

Da der Fachmann zur Lösung dieser Aufgabe im Rahmen seines allgemeinen Fachwissens eine Vielzahl von Verfahrensparametern variieren konnte (Wahl geeigneter Edukte, Druck, Temperatur, um nur einige zu nennen) und da die oben genannte Lösung nicht im Stand der Technik vorschattiert ist, kann für diese Lösung, nämlich direkte fraktionierte Kristallisation des Racemats, das Vorhandensein von erfinderischer Tätigkeit

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/14432

---

anerkannt werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/14432

**Klarheit, Formales**

Die gegenwärtigen Ansprüche 1-12 basieren vollsträndig auf den ursprünglichen Ansprüchen 1-12 und genügen daher den Erfordernissen von Art. 19(2) PCT.

Der Anspruch 1 entspricht nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. In dem Anspruch wird versucht, den Gegenstand durch das zu erreichende Ergebnis zu definieren, nämlich fraktionierte Kristallisation durch ein geeignetes Lösungsmittel(-gemisch); damit wird aber lediglich die zu lösende Aufgabe angegeben ohne die für die Erzielung dieses Ergebnisses notwendigen technischen Merkmale zu bieten, nämlich das geeignete Lösungsmittel(-gemisch).

Die sachkundige Anmelderin sei deshalb an dieser Stelle noch einmal daran erinnert, dass ein Anspruch alle essentiellen Merkmale einer Erfindung enthalten muss, so dass der Fachmann die Erfindung ohne zusätzliche Experimentierarbeit ausführen kann. Eine solche zusätzliche Experimentierarbeit besteht aber ohne Zweifel im Auffinden eines geeigneten Lösungsmittel(-gemische)s.

Ebenso entsprechen die Ansprüche 2 und 3 nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil die Formulierungen "... mit einem Wassergehalt ... der dazu führt, dass nur das gewünschte Diastereomer kristallin anfällt ..." und "... ein Lösungsmittel verwendet wird, in dem sich das Diastereomergemisch gut löst und ein zweites, die Kristallisation bewirkendes Lösungsmittel ..." auf das zu erreichende Ergebnis gerichtet sind (aufgabenhafte Formulierung der Ansprüche).

Schließlich sind noch die Ansprüche 11 und 12 zu nennen, die ebenfalls im Widerspruch zu Art. 6 PCT stehen, da mit der Nennung mehrerer Werte(-bereiche) keine eindeutige Lösung des technischen Problems angegeben wird.

Die Beispiele 1, 3-6, 8, 10, 12, 16 und 17 fallen nicht unter die geprüften Ansprüche, da der bei der Umkristallisierung verwendete Diethylether in diesen Ansprüchen weder als Lösungs- noch als Fällungsmittel genannt wird.

**Gewerbliche Anwendbarkeit**

Es besteht kein Zweifel, dass der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-12 gewerblich anwendbar ist.

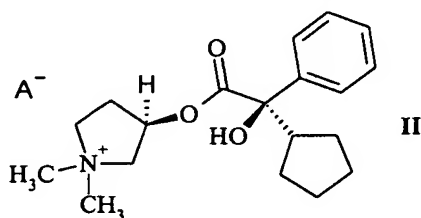
**Patentansprüche:**

5

**1. Verfahren zur Isolierung**

- a) des 3R,2'R-Stereoisomers von Glycopyrroniumbromid oder -iodid (Formel II: A = Br oder I),

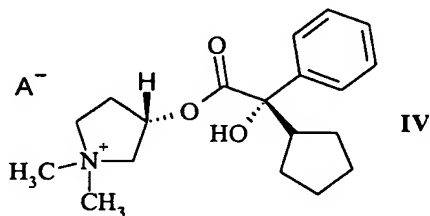
10



oder

- b) des 3S,2'S-Isomers (Formel IV, A = Br oder I)

15

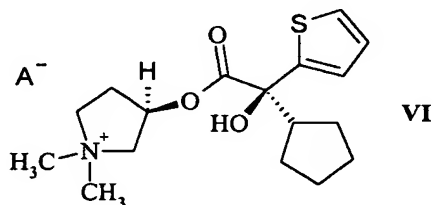


20

oder

- c) des 3R,2'S-Stereoisomers des Thienyl-Analogon von Glycopyrronium (Formel VI: A = Br oder I),

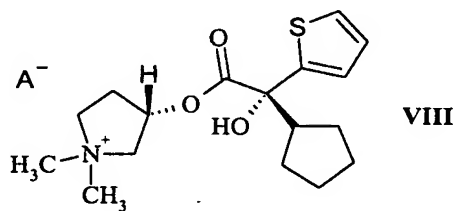
25



oder

- d) des 3S,2'R-Isomers (Formel VIII, A = Br oder I)

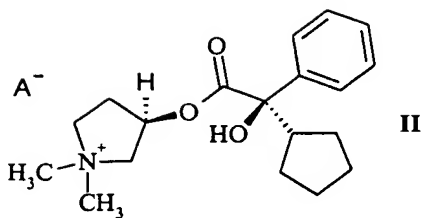
30



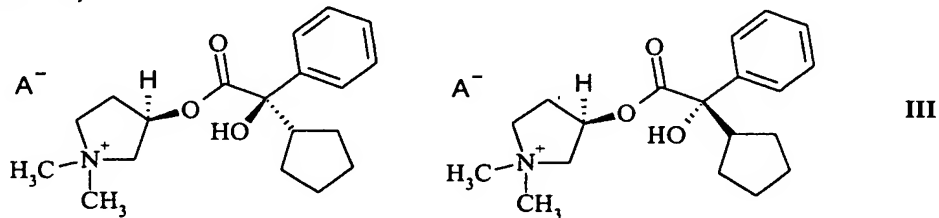
35

wobei

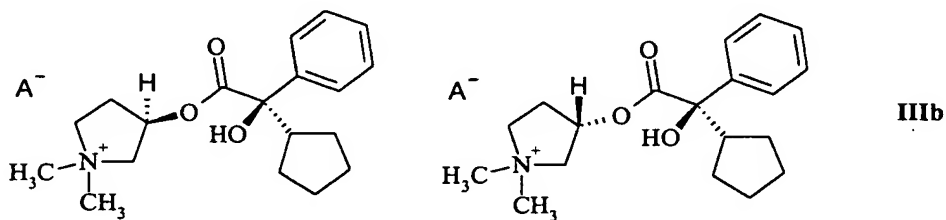
- a) zur Isolierung des 3R,2'R-Stereoisomers von Glycopyrroniumbromid oder -iodid (Formel II: A = Br oder I),



das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3R,2'S-Isomer (Formel III)

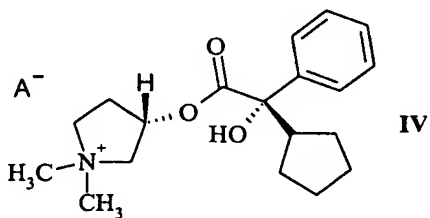


oder das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3S,2'R-Isomer (Formel IIIb)

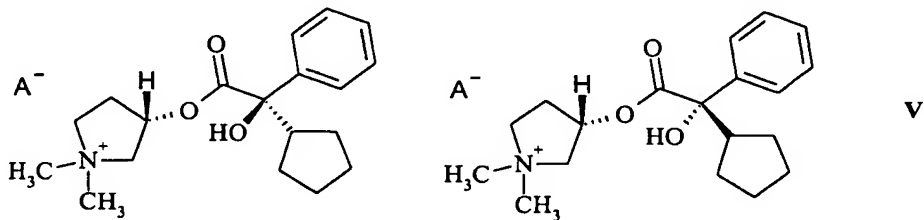


oder

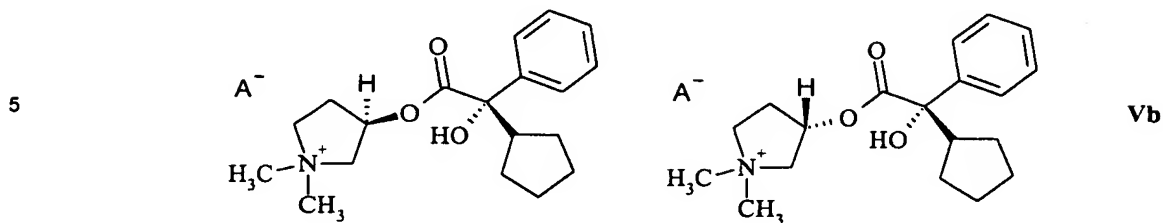
b) zur Isolierung des 3S,2'S-Isomers (Formel IV, A = Br oder I)



das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3S,2'S-Isomer (Formel V)

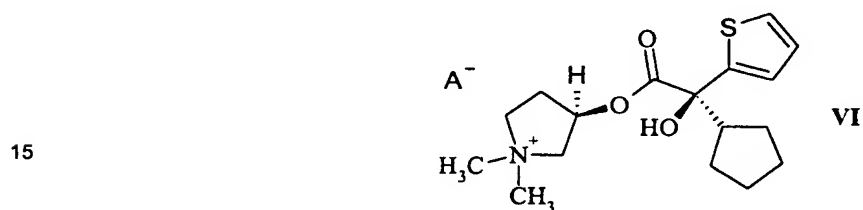


oder das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel Vb)

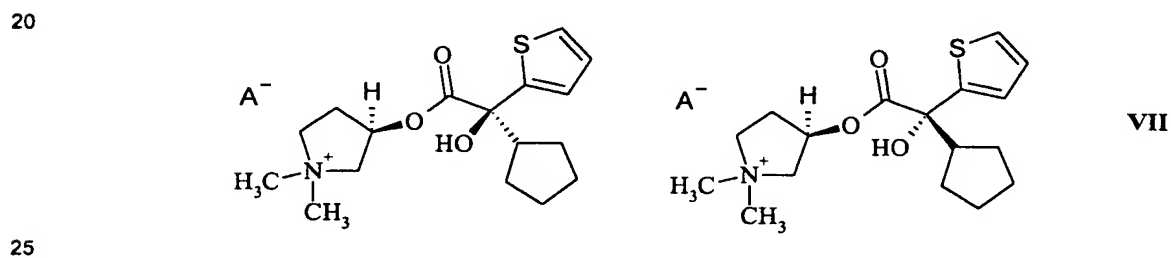


oder

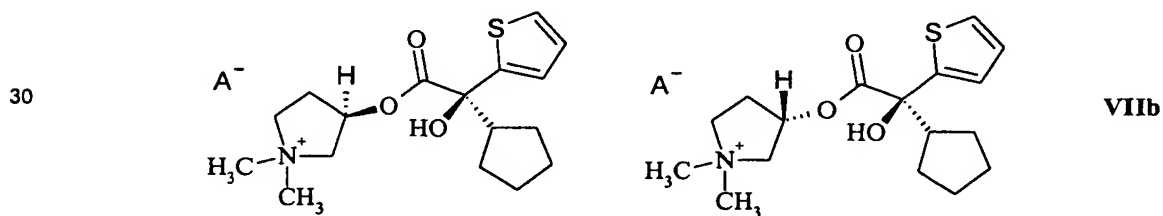
10 c) zur Isolierung des 3R,2'S-Stereoisomers des Thienyl-Analogon von Glycopyrronium (Formel VI: A = Br oder I),



das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3R,2'R-Isomer (Formel VII)

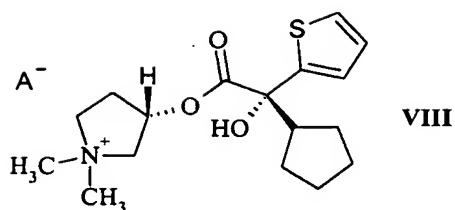


oder das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel VIIb)

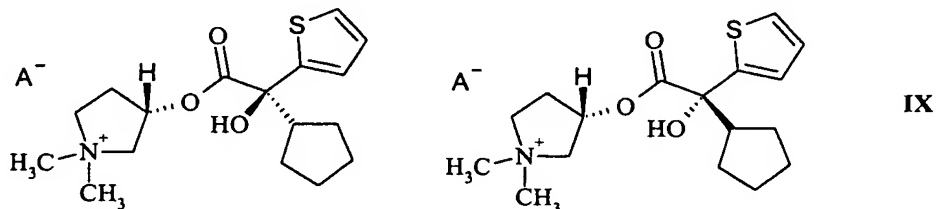


35 oder

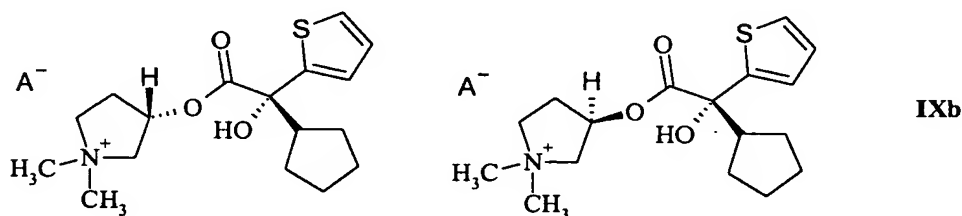
d) zur Isolierung des 3S,2'R-Isomers (Formel VIII, A = Br oder I)



das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'S- und 3S,2'R-Isomer (Formel IX)



oder das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3R,2'R-Isomer (Formel IXb)



zum Umkristallisieren verwendet und das jeweils zu isolierende Stereoisomer angereichert als Niederschlag erhalten wird, wobei ein das jeweils zu isolierende Stereoisomer im Niederschlag anreicherndes Lösungsmittel verwendet wird, und/oder

bei der Quarternisierung jene tertiären, basischen Diastereomerengemische eingesetzt werden, welche zu den oben genannten quartären Diastereomerengemischen führen, und das jeweils zu isolierende Stereoisomer nach der Reaktion angereichert als Niederschlag erhalten wird, wobei ein das jeweils zu isolierende Stereoisomer im Niederschlag anreicherndes Lösungsmittel verwendet wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem Lösungsmittel mit einem Wassergehalt verwendet werden, der dazu führt, dass nur das gewünschte Diastereomer kristallin anfällt, während das andere Diastereomer in Lösung bleibt oder als Öl anfällt.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, bei dem man bei der Quarternisierung zu den genannten Diastereomerengemischen der quartären Salze ein geeignetes Lösungsmittel, wie z.B. Isopropanol oder Aceton, verwendet und somit die genannten Stereoisomere im entstehenden Niederschlag in angereicherter Form isoliert.  
5
4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, bei dem zum Umkristallisieren ein Lösungsmittel verwendet wird, in dem sich das Diastereomerengemisch gut löst, und ein zweites, die Kristallisation bewirkendes Lösungsmittel zugesetzt wird, um die Kristallisation herbeizuführen.  
10
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, bei dem bevorzugt zum Lösen Methanol und/oder Ethanol verwendet werden/wird und die Kristallisation mit Ethylacetat und/oder tert-Butylmethylether herbeigeführt wird.  
15
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, bei dem zum Umkristallisieren das Diastereomerengemisch in einem erhitzten Lösungsmittel gelöst wird und durch Abkühlung Kristallisation erfolgt.
- 20 7. Verfahren gemäß Anspruch 6, bei dem das Diastereomerengemisch in der Siedehitze in 2-Propanol oder Ethanol gelöst wird und die Kristallisation bei Abkühlung auf Raumtemperatur oder darunter erfolgt.
8. Verfahren gemäß Ansprüchen 1-7 bevorzugt zur Anreicherung des 3R,2'R-Isomers von Glycopyrroniumbromid.  
25
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche als Vorreinigungsstufe zum Erzielen einer primären Diastereomerenanreicherung oder, bei bereits erfolgter Anreicherung, zu einer weiteren Steigerung der Diastereomerenreinheit.  
30
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische verwendet werden, die vorzugsweise mindestens eines ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus verzweigten und unverzweigten Alkoholen mit niederem Molekulargewicht, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, 1-Propanol, tert-Butanol, Isobutanol, n-Butanol, sowie Aceton, Butanon, Acetonitril enthalten.  
35

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei der Quarternisierung ein Lösungsmittel mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als etwa 5%, noch bevorzugter etwa 0,5 – 2%, am bevorzugtesten etwa 1% verwendet wird.

5

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei beim Umkristallisieren ein Lösungsmittel mit einem Wassergehalt von vorzugsweise etwa 0,2 - 3%, bevorzugter etwa 0,5% verwendet wird.

10

15   Wien, am 21.02.2005

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**